

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 10-503750

(43)Date of publication of application: 07.04.1998

(57)Abstract

There is provided a carrier for hydrophobic drugs, and pharmaceutical compositions based thereon, which carrier comprises a digestible oil and a pharmaceutically acceptable surfactant component for dispersing the oil *in vivo* upon administration of the carrier, which comprises a hydrophilic surfactant, said surfactant component being such as not to substantially inhibit the *in vivo* lipolysis of the digestible oil.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-503750

(43) 公表日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>		識別記号	F I		
A 6 1 K	9/06		A 6 1 K	9/06	W
	47/10			47/10	B
	47/12			47/12	B
	47/14			47/14	B
	47/44			47/44	B
			審査請求	未請求	予備審査請求 有 (全 58 頁)
(21) 出願番号	特願平7-523917				
(86) (22) 出願日	平成7年(1995) 3月16日				
(85) 翻訳文提出日	平成8年(1996) 9月17日				
(86) 国際出願番号	P C T / G B 9 5 / 0 0 5 6 1				
(87) 国際公開番号	W O 9 5 / 2 4 8 9 3				
(87) 国際公開日	平成7年(1995) 9月21日				
(31) 優先権主張番号	9 4 0 5 3 0 4 . 8				
(32) 優先日	1994年8月16日				
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)				
(71) 出願人	アール. ビー. シェーラー リミテッド				
	イギリス国、ウィルトシャー エスエヌ 5				
	8 ワイエス、スウィンドン、ブラグロ				
	ブ、フランクランド ロード (番地なし)				
(72) 発明者	レイシー・ジョナサン・アーネスト				
	イギリス国、スウィンドン エスエヌ 3				
	6 エイビー、エルデン、オパーブルック				
	47				
(74) 代理人	弁理士 池浦 敏明 (外1名)				

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疎水性薬剤の投与システム

(57) 【要約】

疎水性薬剤のためのキャリアーおよびそれに基づいた医薬組成物が提供される。そのキャリアーは、消化性油と、医薬的に許容される界面活性剤成分とからなっていて、この成分は、親水性界面活性剤からなり、そのキャリアーを投与すると、生体内でその油を拡散し、かつ、その消化性油の生体内での油分解を実質的に抑制しないものである。

## 【特許請求の範囲】

1. 疎水性薬剤のためのキャリアーシステムであって、前記システムが、
  - (a) 消化性油と、
  - (b) 前記システムを投与することによって前記油を生体内で拡散させるための医薬的に許容できる界面活性剤とからなり、前記界面活性剤が親水性界面活性剤成分を含有し、かつ前記消化性油の油分解を實質的に抑制しないものであるキャリアーシステム。
2. 前記界面活性剤が、
  - (1) 前記消化性油の生体内での油分解を實質的に抑制する親水性界面活性剤成分と、
  - (11) 前記親水性界面活性剤成分の上記抑制効果を少なくとも實質的に減少することができる親油性界面活性剤成分とからなっている請求の範囲1のキャリアーシステム。
3. 前記親油性界面活性剤が、脂肪酸および脂肪酸のモノおよび/もしくはジエーグリセリドから選ばれた1種またはそれ以上の親油性界面活性剤である請求の範囲2のキャリアーシステム。
4. 前記親油性界面活性剤が、オレイン酸、モノ-/ジ-カトリル酸グリセリル界面活性剤およびモノ-/ジ-カトリル酸/カトリル界面活性剤から選ばれた1種またはそれ以上である請求の範囲3のキャリアーシステム。
5. 前記親水性界面活性剤成分が、HLB値が10未満であるところのヒマシ油または脱水素化ヒマシ油エトキシレートである請求の範囲2ないし4のいずれか一項のキャリアーシステム。
6. 前記親水性界面活性剤成分がオキシエチレン脱水素化ヒマシ油である請求の範囲5のキャリアーシステム。
7. 前記システムが、
  - (a) 10-90重量%、好ましくは25-45重量%の消化性油と、
  - (b) 10-60重量%、好ましくは30-45重量%の親水性界面活性剤成分と

(c) 5-60重量%、好ましくは20-40重量%の親油性界面活性剤成分とからなる請求の範囲2ないし6のいずれか一項のキヤリヤーステム。

8. 更に親水性溶媒が含まれている請求の範囲1ないし7のいずれか一項のキヤリヤーステム。

9. 前記親水性溶媒が、上記キヤリヤーステムの重量に対して0.1-20%の割合で含まれている請求の範囲8のキヤリヤーステム。

10. 前記消化性油の1部または全部が前記親油性界面活性剤によって置換されている請求の範囲2ないし9のいずれか一項のキヤリヤーステム。

11. 前記親水性界面活性剤成分が、プロピレングリコールと、カプリン酸ならびにカプリル酸のグリセロールエステルとのエステル交換生成物である請求の範囲1のキヤリヤーステム。

12. (a) 疎水性薬剤と、

(b) 前記請求の範囲1ないし11のいずれか一項の薬剤キヤリヤーステムと

からなる医薬組成物。

13. 前記組成物が、0.1重量%ないし50重量%の前記薬剤と、それに対応する50重量%ないし99.9重量%の前記キヤリヤーステムとからなる請求の範囲12の医薬組成物。

14. 前記疎水性薬剤がプロゲステロンである請求の範囲12または13の医薬組成物。

15. 前記組成物が液状経口投与量単位の形状である請求の範囲12ないし14のいずれか一項の医薬組成物。

16. 請求の範囲15に記載の医薬組成物が充填されている硬質もしくは軟質カプセル。

17. 消化性油の生体内での油分解を實質的に抑制する親水性界面活性剤を含む消化性油に拡散もしくは溶解させた疎水性薬剤からなる医薬組成物から前記疎水性薬剤の生体内有効率を改良する方法において、

前記組成物に、前記親水性界面活性剤の抑制効果を少なくとも実質的に減少させることができ、前記親水性界面活性剤を添加することからなる方法。

18. 消化性油と親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤーステムにおける前記消化性油の生体内油分解に対する親水性界面活性剤の抑制効果を実質的に減少させるために親油性界面活性剤を使用する方法。

19. 親油性界面活性剤が請求の範囲3または4に記載したものである請求の範囲17または18に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

### 疎水性薬剤の投与システム

本発明は、疎水性薬剤の経口薬剤投与システムに関するものであり、更に詳細には、かかるシステムからの疎水性薬剤の生体内有効率を改善することに関する

よく知られているように、経口投与される医薬的に活性な成分の多くは水に少ししか溶解しない。この疎水性という性質が、生体内で満足できる生体内有効率を示す薬剤を製剤することをしばしば困難にしている。生体内有効率が低いということは有効な治療ができなかったり、より高い投与量が必要になったり、そして（もしくは）望ましくない副作用を惹起したりすることになる。

長年の間、薬剤製剤技術は進歩して、疎水性薬剤を経口投与するための数多くのシステムが開発された。かかるシステムの多くは油をベースとしており、疎水性薬剤は、時には共溶剤を含有している油に拡散もしくは溶解されている。かかる製剤にとって、油は薬剤の吸収を促進するための重要な成分と思われる。しかしながら、油単独に薬剤を含ませて投与することは、その油が胃腸管の水性環境とよく混ざらないことから有利であるとはいえない。この良く混ざらないことは、胃が空になることを非常に不安定とし、その結果小腸からの薬剤の吸収も不安定にすることになる。

従って、油の水溶性液体への拡散性を増加させるために、オリーブオイルの医薬薬剤に界面活性剤成分を含有させることは通常の手段である。親油性界面活性剤（つまり、 $HLB < 10$ ）は、油の乳化性を促進することができるが、得られる乳剤は通常、その大きさの点で粗すぎて使用

することができない。親水性界面活性剤（つまり、 $HLB > 10$ ）は、水中油型（ $o/w$ ）乳化物を形成するという点では非常に優れていて、急速にかつ一定して胃から移動し易く、かつ、非常に大きな表面積に関連して、より早くかつより完全な吸収を促進することができる微細で均一な乳化物を製することができる。しかしながら、親水性界面活性剤それ自体はしばしば、油成分と十分には混ざらなく、良好な均一性を確保することができない。その結果、オリーブオイルの薬剤製

剤の界面活性剤成分は、通常、親油性と疎水性の界面活性剤との混合物からなっている。

保存性と、患者による使用するための利便性のために、オイルベースの薬剤製剤は一般には硬質ワセールもしくはソフトワセールに充填されている。

最近の特許文献に記載された疎水性薬剤のオイルベース製剤の例を2、3例示する。

GB-A-2015339には、薬剤が価値ある免疫抑制剤であるサイクロスポリン、その担体が下記の成分からなる医薬組成物が記載されている。

(a)天然もしくは脱水素化植物油トリグリセリドとポリアルキレンポリオールとのエステル交換生成物、

(b)エタノールおよび

(c)植物性油。

他方、GB-A-2228198は、サイクロスポリンのエタノールを含有しない薬剤を提供することを目的としており、その明細書には、キャリアーシステムが、

(a)脂肪酸トリグリセリド、

(b)トリセロール脂肪酸部分エステルまたはプロピレングリコールもしく

はポリビニール完全もしくは部分エステルおよび

(c)親水性-親油性比率(HLB)が少なくとも10であるテンサイド(Tenside)からなる組成物が記載されている。

これらの組成物は、患者の胃腸管中の胆汁酸もしくはその塩の相対的有效性とは少なくとも実質的に独立した形態で、サイクロスポリンの吸収を可能にするこ

とが示唆されている。

サイクロスポリンに対する別のキャリアーシステムがGB-A-222770には提案さ

れている。これは、マクロエマルジョンまたはマクロエマルジョン・ゾレコ

ンセントレート(前濃縮物)の形態を取っていて、これは下記の構成からなっ

ている。

(a)親水性相、

(b)親油性相、例えば中鎖脂肪酸トリグリセリド、および

## (c) 界面活性剤。

サイクロアボリンに対する更に別のキヤリヤースシステムがGB-A-2257359には提案されている。これは、下記の構成からなっている。

(a) 1, 2-プロピレングリコール、

(b) 混合モノ、ジおよびトリグリセリド、および

(c) 親水性界面活性剤。

W092/10996は、血清コレステロール低下剤であるプロブコール(probuco1)の生体内有効率を改善することに関している。これには、プロブコールを、一般式 $\text{H}_2\text{O}_2$  (式中、 $x$ は4、6、8、10、12、14または16である)で表される脂肪酸のプロピレングリコールエステルに溶解することが提案されている。

最後に、W092/21348には、ベンゾジアゼピン(benzodiazapine)、つまり3R (+)-N-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フエンル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ピペリジン

医薬剤が記載されている。この薬剤には、担体(キヤリヤー)は、グリセリドと $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ の鎖長を持つ植物油脂肪酸とのエステル化生成物もしくはポリエーテル生成物から選ばれた医薬的に許容される油と、エチレンオキサイドと共重合されたポリアルコールのオレフィン酸もしくはウリノ酸エステルから選ばれた医薬的に許容される界面活性剤から構成されている。

上述した特許明細書は、疎水性薬剤の経口で投与される薬剤に関する特許文献についての包括的な検討をするように意図されたものではない。しかしながら、それらは、現在の製剤技術の重要な特長を例示するのには役に立つものである。つまり、それらに示されていることは、大かれ少なかれ経験的ではあるが、各疎水性薬剤について別個のキヤリヤースシステムを開発することが一般的に必要であるということである。つまり、広い範囲の異なる疎水性薬剤に適している単一の薬剤キヤリヤースシステムは現在どこも存在していない。各疎水性薬剤に対して別個のキヤリヤースシステムを工夫することは、勿論、時間がかかりかつ費用も掛かるものである。

その上、疎水性薬剤に対して開発された現在の薬剤キヤリヤースシステムはしば



し、生体内有効率を所望するレベルまで達成することができない。したがって、多くの疎水性薬剤に対しては、その薬剤の胃腸管中での生体内有効率を増加するためのキヤリヤーステムを開発する必要性が残っている。

多くの疎水性薬剤が食物と一緒に投与された場合には、その薬剤の生体内有効率が改善されることは長い間の観察で判明している。従って、患者はしばしば薬剤を食事時に服用することが指示される。この観察を説明する多くの原理が展開され、これらは次のようなものである。つま

り、

(a) 胃の中が空になるのを遅らせて、薬剤が小腸に達する前にできるだけ多くの薬剤を溶解させるか、もしくは小腸中の特定の吸収部位での滞留時間をより長くさせること、

(b) 薬剤を食物（例えば高脂肪食）に直接反応させるかまたは溶解させること、

(c) 肝臓中の血流を食物関連で増加させて、初回/入代謝を減少させること、および

(d) 胃腸の分泌（例えば胆汁酸）を増加させて、薬剤の溶解性を改善すること。

しかしながら、いずれの特定の薬剤について明確な機構を同定することは通常不可能であり、改善された製剤システムを工夫するために利用することができる一般的に適用できる原理は今まで開発されていない。

本発明者らは、胃腸管における疎水性薬剤の溶解に影響する要因を詳しく調査して、その結果、疎水性薬剤の現存する配合物に比べて、多くの場合に生体内有効率を増強することができる、疎水性薬剤のためのキヤリヤーステムを開発することができた。

更に、本発明者らが開発したキヤリヤーステムは、広範囲の異なる疎水性薬剤に対して一般的に適していることが判明した。それによって、研究努力と費用をこれまで通常要していたのに比べて相当軽減して、個々の疎水性薬剤について満足のいく製剤を提供することができるよう展望が開けた。

本発明は下記の3つの重要な発見に基づいている。つまり、

- (1) 胃腸管中での脂肪油の自然油分解が油と共に投与された疎水性薬剤の溶解性を増加させること。本発明者らは、この所見を説明でき

ると思われる機構を明らかにした。

- (11) 疎水性薬剤のオイルベース製剤に従来慣用されている親水性界面活性剤の全てではないが、それらの大部分によって、上記の有用な油分解が、完全に防止されるわけではないが、実際に遅延されること、および

- (111) 従来の親水性界面活性剤のこの油分解抑制効果が、親油性界面活性剤を適切に選択して共用することにより少なくとも実質的に排除することができること。

経口投与できるオイルベースの薬剤の製剤に慣用されている親水性界面活性剤が油分解プロセスおよび生体内での薬剤吸収を実際に緩和させることができるという知見は、疎水性薬剤のためのキャリアシステムで所望のレベルの生体内有効率を得るためにこれまで経験した困難の多くを説明することができる。いずれの場合にも、本発明者らが行った発見によって、本発明者らは疎水性薬剤のため

の改善されたキャリアシステムを開発することができた。

本発明者らはまた、市販されている薬剤製剤に通常は使用されてなく、油の生体内での油分解を実質的には遅延させない、1群の親水性界面活性剤を発見した。つまり、本発明の最も広い態様では、疎水性薬剤のためのキャリアシステムを提供することであり、該キャリアシステムは次ぎの構成からなっている。つまり、

(a) 消化性油および

- (b) キャリヤシステムを投与した際に生体内で油を拡散するための医薬的に許容できる界面活性剤であって、親水性界面活性剤部分からなり、かつ、該消化性油の油分解を実質的には抑制しないような

もの。

本発明はまた、医薬組成物を提供するものであって、該組成物は下記の成分からなっている。つまり、

(a) 疎水性薬剤および

(b) 本発明に係る薬剤キヤリヤーステム。

前述したように、薬剤製剤技術において使用される親水性界面活性剤の大部分は消化性油成分の分解を抑制する。したがって、これらの場合には、親水性界面活性剤の抑制効果を実質的に減少する親油性界面活性剤を使用しなければならぬ。

従って、本発明は、好ましい態様においては、下記の構成からなる疎水性薬剤のためのキヤリヤーステムを提供するものである。つまり、

(a) 消化性油、

(b) キヤリヤーステムを投与した際に生体内で油を拡散するための

医薬的に許容できる界面活性剤であって、上記界面活性剤は、

(i) その親水性界面活性剤部分が、上記消化性油の生体内での分解を

実質的に抑制するものであり、そして、

(ii) その親油性界面活性剤部分が、上記親水性界面活性剤部分の前述

した抑制効果を少なくとも実質的に減少させることができるものからなっている。

親油性界面活性剤がそれ自体消化性油であるかまたは油分解性生成物の原料として使用される場合には、好ましい態様としてのキヤリヤーステムの変形として、消化性油を別個に使用しなくとも消化性油成分の濃度を低減することができる。

更にまた、本発明は、上記薬剤が上記消化性油の生体内での油分解を実質的に抑制する親水性界面活性剤を含有する消化性油に拡散もしくは

溶解された医薬組成物から、疎水性薬剤の生体内での生体内有効率を改善する方法を提供する。その方法は、上記組成物に、上記親水性界面活性剤の上記抑制効果を少なくとも実質的に軽減することができる親油性界面活性剤を添加することからなる。

その上更に、本発明は、消化性油と親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤシステム中において、親水性界面活性剤が消化性油の生体内の油分解に対して及ぼす抑制効果を実質的に減少させるために親油性界面活性剤を使用することにも関している。

既に示したように、本発明の好ましい態様の重要な特長は、該当するキヤリヤシステムにおいて、親水性界面活性剤成分の油分解抑制効果を少なくとも実質的に排除することができるところの親油性界面活性剤（つまり、HLB値が10未満の界面活性剤）の選択である。いずれの親油性界面活性剤がこの目的に適しているかどうかは、後述する試験方法に従って生体外試験によって決めることができる。

本発明者らは、薬剤キヤリヤシステムに通常使用されている親油性界面活性剤の多くが有効でなく、親水性界面活性剤の油分解抑制性質を満足のいく程度に排除できないことを見出している。しかしながら、本発明の目的に使用することでできる親油性界面活性剤の例は下記の通りである。つまり、

1. 脂肪酸、例えば、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、カプリン酸、カプリル酸。そのうち、オレイン酸が好ましい。

2. 脂肪酸のモノおよび/もしくはジエーザリセリド、例えば、  
 イソビートル（Iwitor）988（モノ-/ジ-カプリル酸グリセリル）  
 イソビートル（Iwitor）742（モノ-/ジ-カプリル酸/カプリン酸グリセリル）

イソビートル（Iwitor）308（モノ-カプリル酸グリセリル）  
 イソビートル（Iwitor）191（モノ-/ジ-ステアリン酸グリセリル）  
 ソフチゲン（Softigen）701（モノ-/ジ-リノール酸グリセリル）

カプトル（Capmul）MCM（カプリル酸/カプリン酸グリセリル）  
 カプトル（Capmul）CMO（モノ-オレイン酸グリセリル）  
 カプトル（Capmul）CDL（ジラウリン酸グリセリル）

メーシン（Malsine）（モノ-オレイン酸グリセリル）

ベセオール(Peccol) (モノオレイン酸グリセリル)  
 ミペロール(Myverol)18-92 (ひまわり油からの蒸留モノグリセリド)  
 ミペロール(Myverol)18-02 (脱水素化された大豆油からの蒸留モノグリセリド)  
 リド)

この群の親油性界面活性剤のうちで好ましいものは、カプリル酸/カプリン酸の部分グリセリド、例えば、インピトール(lmwtor)98やインピトール(lmwtor)742である。

3. 脂肪酸のモノ-/ジ-グリセリドの酢酸、コハク酸、乳酸、クエン酸および/もしくは酒石酸エステル、例えば、

マナセット(Myvacet) 9-45 (蒸留アセチル化モノグリセリド)  
 ミグリオール(Miglyol) 829 (カプリル酸/カプリン酸ジグリセリルサ  
 クシネート)

マナペロール(Myverol) 5MG (モノ-/ジ-サクシニル化モノグ  
 リセリド)

インピトール(lmwtor) 370 (グリセリルアセテレートサイトレート)  
 インピトール(lmwtor) 375 (グリセリルモノアセテレート/サイトレ  
 ート/ラクタート)

クロダテム(Crodatem)T22 (モノグリセリドのジアセチル酒石酸エステル

)  
 この群の中で好ましい界面活性剤はマナセット(Myvacet)9-45である。

4. 脂肪酸のモノ/ジ-グリセリドモノ-/ジ-エステル、例えば、

ラウログリコール(Lauroglycol) (ラウレリングリコールモノ/ラウレート

ミルピル(Mirpyl) (ラウレリングリコールモノ/ミリスタート)

カプテックス(Captex)200 (ラウレリングリコールジカプリレート/ジ-

カプリート)  
 カプリオール(Miglyol)840 (ラウレリングリコールジカプリレート/ジ-

カプリート)

ネオビー(Nebee)M-20 (フロビレンタリコールジカアリレート/ジ-カフ  
レート)

この群内で好ましい界面活性剤はネオビー(Nebee)M-20である。

5. 脂肪酸のポリグリセロールエステル、例えば、

アリロール・オレイン酸(Pleural oleique) (オレイン酸ポリグリセリル)  
カプロール(Caprol) E T (混合脂肪酸ポリグリセリル)

トリユーロール(Drepol) 10, 10, 10 (オレイン酸ポリグリセリ

ル)

この群内で好ましい界面活性剤はアリロール・オレイン酸である。

6. エマシ油エトキシレート (低エトキシレート含量、HLB < 10)、例えば

エトカス(Eltocas) 5 (1モルのエマシ油を5モルのエチレンオキサイドで  
反応させた)

サンドキシレート(Sandoxylate) 5 (1モルのエマシ油を5モルのエチル  
ソキサイドで反応させた)

7. 酸およびエステルエトキシレート (エチレンオキサイドを脂肪酸もしくは脂  
肪酸のグリセロールエステルで反応させて生成、HLB < 10)、例えば、

クロチット (Crodet) 04 (ポリオキシエチレン (4) グリコール酸)

シトロール (Cithrol) 2MS (ポリオキシエチレン (2) ステアリック酸)

マリソール (Marlosol) 183 (ポリオキシエチレン (3) ステアリック酸)

マリロウエット (Marlowet) G12D0 (グリセロール 12 EO ジオレエート)

)

8. 脂肪酸のソルビタエステル、例えば、

スパン (Span) 20 (ソルビタモノラウレート)

クリル (Cril) 1 (ソルビタモノラウレート)

クリル (Cril) 4 (ソルビタモノオレエート)。

商標「インビートル(Inwitor)」、<sup>1</sup>「ミグリオール(Miglyol)」および「マルコ  
ゾル(Marlosol)」の界面活性剤は、イギリス王国ミルトン・ケイツに所在するハ

ル社から入手することができる。

商標「カプセル(Capsul)」、「カプテックス(Captex)および「カプロール(Caprol)の界面活性剤は、スエーデン国カールスハムンに所在するカールスハムン社から入手することができる。

商標「メーシソ(Maisine)」、「ペセオール(Pecol)」、「ラウロザリコール(Lauroglycol)」、「ミルピル(Mirpyl)および「アルロール・オレイト(Purol oleique)」の界面活性剤は、フランス国セテス、セソリアーに所在するガテフオス社から入手することができる。

商標「マイベロール(Myverol)および「マイベセット(Myvace)」の界面活性剤は、アメリカ合衆国ネブラスカ州オマハに所在するイーストマン・ケミカル・プロダクツ社から入手することができる。

商標「クロダテム(Crodatem)」、「エトカス(Etocas)」、「クロソット(Crodesol)」、「シトロール(Cithrol)および「クリル(Crill)」の界面活性剤は、イギリス国ノースハンプシャーに所在するクロダ・ケミカルズ社から入手することができる。

商標「ネオビー(Neobee)および「ドリュエール(Drepol)」の界面活性剤は、フランス国パレルンに所在するスチバリュエール・プロダクツ社から入手することができる。

商標「スパン(Span)20」の界面活性剤は、イギリス国クリーヴランドに所在するアエシー・ア・サートン・タタ・プロダクツ社から入手することができる。

商標「サンドキシレート(Sandoxylate)5」の界面活性剤は、イギリス国ダリントンに所在するデルコ・データ社から出版されている文献「Surfactants Europa」第2版(1989)から入手することができる。

上記に例示した適当な親油性界面活性剤の群の内、脂肪酸(つまり、上記の第1群)か、脂肪酸のモノ-および/もしくはジ-グリセリド(つまり、上記第2

群)のいずれかを使用するのが好ましい。

更にまた、上記第1群から第5群の界面活性剤は、本発明における消化性油として作用するか、または油分解性生成物の源として作用することが可能である。

適切な親油性界面活性剤の混合物、例えば、上記に例示したようなものの混合物は、必要に応じて使用することができ、ある場合には有利であることが判明している。例えば、Imwitor 988界面活性剤とMaisine界面活性剤との混合物ならびにオレイン酸とMaisine界面活性剤との混合物はある種の配合物においては特に有用であることが分かっている。

なお、上記に例示した親油性界面活性剤の全てが常に、親水性界面活性剤成分の油分解抑制効果を実質的に軽減することができないというわけではないことは十分に認識しておくべきである。下記に例として示すような、その抑制効果が特に強い場合には、これらの親油性界面活性剤のいくつかはその抑制効果を十分に打ち消すことができない。しかしながら、本明細書で後述する生体外試験では、問題となる薬剤キヤリヤーステムのためのあらゆる親油性界面活性剤が適当であるかどうかを容易に評価することができる。

われわれの試験で本目的のためには余り適当でないことが見出されたよく知られた医薬的に許容できる親油性界面活性剤のいくつかの例を下記に示す。

1. 天然または脱水素化植物油トリグリセリドとポリアルキルシロポリオールとのエスナル交換生成物 (HLB < 10)、例えば、

ラブラファイル(Labrafil) M1944CS (ポリオキシエチル化ア

リコクト核油)

ラブラファイル(Labrafil) M2125CS (ポリオキシエチル化トウモロコシ油)

ゲルシール(Gelucire) 37/06 (ポリオキシエチル化脱水素化油)

2. アルコーエチオキシレート (HLB < 10)、例えば、

ボルボ®(Volpo) N3 (ポリオキシエチル化(3)オレイルエーテル)

ブライジュ(Brij) 93 (ポリオキシエチル化(2)オレイルエーテル)

マルロウエット(Marlowet) LA4 (ポリオキシエチル化(4)ラウリルエ



## ーチル)

3. ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体およびプロック共重合体 (HLB < 10)、例えば、

シネペロニック(Synperonic)PE LA2 (HLB = 8)

シネペロニック(Synperonic)PE L61 (HLB = 3)

「ラブラファイル(Labrafil)」、  
「ゲルシール(Gelucire)」、  
「ボルボ(Volpo)」、「アラニジ(Brij)」、  
「マルロウエツト(Marlowet)」および「シネペロニック(Synperonic)」は商標である。

いずれの医薬的に許容される親水性界面活性剤 (つまり、HLB 値が10より大きい) は本発明に使用することができる。それらの例をいくつか下記に示す。

1. リン脂質、特にレシチン、好ましくは大豆レシチン。

2. ポリオキシエチレンポリビタニリン脂肪酸誘導体、例えば、

ツネーソ(Tween) 20 (ポリオキシエチレン (20) モノラウリ

## ート)

ツネーソ(Tween) 80 (ポリオキシエチレン (20) モノオレエート)

クリレット(Crilett) 4 (ポリオキシエチレン (20) モノオレエート)

モンタノックス(Montanox) 40 (ポリオキシエチレン (20) モノノルミ

## チート)

ツネーソ(Tween) 80が好ましい。

3. ビタシ油もしくは脱酸素化ビタシ油エトキシレート (HLB > 10)、例えば

クレモフォール (Cremophor) EL (ポリオキシエチレン (35) ビタシ油

## )

クレモフォール (Cremophor) RH40 (ポリオキシエチレン (40) 脱水素

化ビタシ油)

エトカス(Etocas) 40 (ポリオキシエチレン (40) ビタシ油)

ニッコール(Nikkol) HCO-60 (ポリオキシエチレン(60)脱水素化ビタシ油)

クレモフォール (Cremophor) RH40が好ましい。

4. 脂肪酸エトキシレート (HLB > 10)、例えば、  
 マイリジ<sup>®</sup>(Myrij) 45 (求りオキシエチレン (8) ステアレート)  
 タガット<sup>®</sup>(Tagat) L (求りオキシエチレン (30) モノラレート)  
 マルロゾル<sup>®</sup>(Marlosol) 1820 (求りオキシエチレン (20) ステアレート)  
 マルロゾル<sup>®</sup>(Marlosol) OL 15 (求りオキシエチレン (15) オレエー

マイリジ<sup>®</sup>(Myrij) 45が好ましい。

5. アルコーエトキシレート (HLB > 10)、例えば、  
 ブライジ<sup>®</sup>(Brij) 96 (求りオキシエチレン (10) オレイルエーテル)  
 ボルボ<sup>®</sup>(Volpo) 015 (求りオキシエチレン (15) オレイルエーテル)  
 マルロウエット<sup>®</sup>(Marlowet) OA 30 (求りオキシエチレン (30) オレ  
 イルエーテル)  
 マルロウエット<sup>®</sup>(Marlowet) LMA 20 (求りオキシエチレン (20) C<sub>12</sub>

6. 求りオキシエチレン-求りオキシプロピル共重合体およびプロック共重  
 合体 (HLB > 10)、例えば、

シンペロニック<sup>®</sup> (Synperonic) PE 144 (HLB = 16)  
 シンペロニック<sup>®</sup> (Synperonic) F127 (HLB = 22)  
 7. アニオニック界面活性剤、例えば、

ラウリル硫酸ナトリウム  
 オレイル酸ナトリウム

ジオクチルサルホコハク酸ナトリウム

8. アルキルアエノール界面活性剤 (HLB > 10)、例えば、

トリトン<sup>®</sup>(Triton) N-101 (求りオキシエチレン (9-10) ノニルアエノール)  
 シンペロニック<sup>®</sup> (Synperonic) NP9 (求りオキシエチレン (9) ノニルアエ

ノール)

最も好ましい親水性界面活性剤はクレモフォール (Cremophor) RH40である。

商標「ツインツ(Tween)」、「アイルジ(Myrt)」、「ブライジ(Bridge)」および「シンペロニツク(Syneronic)」界面活性剤は、イギリス王国クイーンズランドに所在するアエシーア・サーフアクタンツ社から入手することができる。

商標「クリレット(Crilliet)」、「エトカス(Etocas)」および「ボルボ(Volpo)」界面活性剤は、イギリス王国アスハンプシャーサイドに所在するクロード・ケミカル社から入手することができる。

商標「モンソノックス(Montanox)」界面活性剤は、フランス国パリに所在のSEPPIC社から入手することができる。

商標「クレモフォール(Cremophor)」界面活性剤は、イギリス王国チエーシャー、チェドル・ヒュムル所在のBASF社から入手することができる。

商標「ニッコール(Nikkol)HC0-60」界面活性剤は、日本国東京所在のニッコー化学会社から入手することができる。

商標「マルロソル(Marlosol)」および「マルロウエット(Marlowet)」界面活性剤は、イギリス王国ミルトン・ケインズに所在するハル社から入手することができる。

商標「タガット(Tagat) L」界面活性剤は、イギリス王国ルイスリッヅ所在のITHOILD社から入手することができる。

商標「トリトン(Triton)N-101」界面活性剤は、イギリス王国クロドソ所在のローム・アンプ・ハース(UK)社から入手することができる。

更に、これらの混合物も使用することができる。  
前述したように、1群の親水性界面活性剤、つまり、ポリオキシエチレングリコールとカプリン酸ならびにカプリル酸のグリセロールエステルとのエステル交換生成物が、消化性油の生体内油分解を實質的には抑

制しないことを、驚いたことに見出した。したがって、この群の親水性界面活性剤を使用すれば、親油性界面活性剤成分を全く含有させる必要がない。しかし、親油性界面活性剤が望まれた場合でも、従来の場合と同じように、つまり、油分解機構に対する効果については関係なく選択することもできる。  
言い換えると、本発明の更なる態様においては、本発明は、下記の構成からな

るキヤリヤーステムを提供するものである。つまり、そのキヤリヤーステム

は、

(a) 消化性油と、

(b) 親水性界面活性剤としての、ポリオキシエチレングリコールとカ

プリン酸および／またはカプリル酸のグリセロールエステルとのエステル交換生

成物と、

(c) 必要に応じて使用される親油性界面活性剤とからなっている。

本発明のこの態様において使用することができる親水性界面活性剤の例として

は、例えば、次のようなものが例として挙げられる。

ラテラゾル(Labrasol) (カプリル酸／カプリン酸グリセリルおよびカプリ

ル酸／カプリン酸PEG-8)

ソフチゲン(Softigen) 767 (PEG-8カプリル酸／カプリン酸グリセリド

)

ラテラゾル(Labrasol)が好ましい。これはフランス所在のガチオス社から入

手することができる。ソフチゲン(Softigen) 767 はイギリス国ケンズ所在の

ハル社から入手することができる。

この群のその他の親水性界面活性剤が本発明に適しているかどうかは、後述す

る生体外試験で容易に決めることができる。

本薬剤キヤリヤーステムの必須成分は消化性油である。本明細書において「

消化性油」という用語は、通常の生理条件下での生体内での膵臓リパーゼの存在

下での脱エステル化を受けることができる油を意味している。本発明における消

化性油は、疎水性薬剤に対するペーシヤリヤを提供する機能として作用する

ばかりでなく、またかつ本発明にとって特有であるが、油分解性生成物の生体内

での源としても作用して、それによって疎水性薬剤の生体内での吸収を促進

している。

とが消費しても安全でありかつ容易に消化されることが知られているところ

の、本発明に使用される好ましい消化性油は、中鎖( $C_8 - C_{12}$ ) または長鎖( $C_{11} - C_{22}$ ) の脂肪酸と、低分子量( $C_6$ まで) のモノ、ジ-もしくはポリ水

酸基含有アルコールとの完全もしくは部分エステルである。そのうち、中鎖(C<sub>8</sub> - C<sub>12</sub>) トリグリセリドおよびまたは長鎖(C<sub>14</sub> - C<sub>22</sub>) トリーおよびジグリセリドの混合物を使用するのが特に好ましい。これらの混合物には、モノグリセリドも含有されていてもよい。本発明に使用される好ましい消化性油の例としては、次ぎのようなものが挙げられる。つまり、

1. 植物性油、例えば、下表に示したような植物性油(下表には、例示した油の典型的な分析を全脂肪酸に対する%で示している)

例	C12.0	C14.0	C16.0	C18.0	C18.1	C18.2	C18.3	C20.0
大豆	0.1	0.2	10	4	25.0	52.0	7.4	0.3
紅花種	0	Tr	8	2.5	13.0	75.0	0.5	0.1
コーン	0	0.6	14	2.3	30.0	50.0	1.6	0.3
オリブ	0	Tr	12	2.3	72.0	11.0	0.7	0.4
綿実	0.4	0.8	23	2.4	21.0	49.0	1.4	0.2
アラキス	0.1	0.5	10.7	2.7	49.0	29.0	0.8	1.2
ひまわり種	0	0.1	5.8	6.3	33.0	52.0	0.3	0.6
ココナツ	47.7	15.8	90	2.4	6.6	1.8	0	1.0
やし	0.2	1.1	41.5	4.3	43.3	8.4	0.3	0.3
菜種(低エルカ酸)	0	Tr	4.5	1.2	54.0	23.0	10.0	0.8

使用することができるその他の植物性油としては、マツヨイグサ、アトウ種子、小麦胚芽、トヤ、アボガド、アーモンドおよびアトリコック種などが挙げられる。

2. 動物性油：動物性油としては、魚肝油、サメ肝油およびミンク鯨油などが挙げられる。

使用できる更に別のトリグリセリドとしては、飽和C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> 脂肪酸を含有するトリグリセリド、例えば、分別ココナツツ油のような分別植物性油などが挙げ

られる。有用なカプリル酸および/もしくはカプリン酸トリグリセリド油の例として、ミグリオール810 (Miglyol 810), ミグリオール812 (Miglyol 812), ネオビーマ5 (Neobee M5), ネオビ

ー0 (Neobee 0), カプテックス300 (Captex 300), カプテックス355 (Captex 355), カプテックス800 (Captex 8000)などが挙げられる。商標「Miglyol」油はハル(UK)社から、商標「Neobee」油はスチフン・ヨーロッパ社から、商標「Caplex」油はカルルス・ハムンズ社から入手することができる。

いずれの場合にも、どの油を選択するかどうかは、酢酸トリパーゼによって生成される油分解性生成物と、特定の薬剤との相対的溶解性に依存している。大豆油はしばしば好ましい長鎖脂肪酸トリグリセリド油であり、Miglyol 812はしばしば好ましい中鎖脂肪酸トリグリセリド油である。長鎖と中鎖の脂肪酸油を混合することは最適な効果を生み出すことがある。

本発明の特長は、界面活性剤成分を適切に選択することによって達成される消乳化性油の生体内での油分解を抑制するよりはむしろ、その作用を促進することが可能であるばかりではなく、本発明の好ましい態様において達成される油分解の発生する割合を制御することもまたできるという点である。これに関連して、余りにも急激な油分解時には薬剤を沈殿させる原因となる。なぜならば、油分解性生成物が薬剤が溶解してしまう前に吸収されてしまうからである。したがって、油分解の割合を制御できれば、多くの場合明らかに有利である。油分解割合を制御することは、製剤中の界面活性剤と消化性油成分ならびにその相対比率を適切に選択することによって行うことができる。つまり、例えば、中鎖トリグリセリドは、それ単独または低濃度の長鎖トリグリセリドと一緒に場合には、急激な油分解を受ける。混合物中の長鎖トリグリセリドの比率を大きくしていくと、油分解速度は遅くなる。また、長鎖トリグリセリドだけを使用した場合には、油分解速度は最も遅くなる。

前述したように、ある種の油分解性界面活性剤はまた、消化性油成分の1部もしくは全部に代わって使用することもできる。このことは、例えば、非常に速い

速度での油分解が要求される場合とか、または、薬剤をベシクルに溶解して溶液(薬剤の油に対する溶解性は、部分グリセリドのような誘導賦形剤に溶解する場合より低い傾向がある)を作製することが望まれる場合には、好都合である。

本発明の好ましい疎水性薬剤キヤリヤーステムにおける消化性油、親水性界面活性剤および親油性界面活性剤の相対的割合は、一般には、特に決定的ではない。ただし、親油性界面活性剤の濃度が、親水性界面活性剤の油分解抑制性質を要求されるように排除することができる程度に十分な濃度でなければならない。しかしながら、一般には、下記のような相対濃度(重量比で)が好ましい(なお、下表において、百分率は、消化性油、親水性界面活性剤および親油性界面活性剤の総量に対するものである)。

成分	一般的に好ましい	より好ましい	最も好ましい
消化性油	10-90%	20-60%	25-45%
親水性界面活性剤	10-60%	25-50%	30-45%
親油性界面活性剤	5-60%	10-45%	20-40%

上記割合は勿論、親油性界面活性剤が消化性油成分の1部もしくは全部の代わりとして使用される場合には調節をする必要がある。

本発明において特に有利なことは、本キヤリヤーステムが広範囲の疎水性薬剤( $\log P > 2$ )と共に使用することができることである。したがって、親水性界面活性剤が存在することによって惹起されるところの消化性油の油分解に対する抑制効果を軽減するかまたは除去することができ親油性界面活性剤を含有させることによって、もしくは、実質的に抑制効果を示さない親水性界面活性剤を適切に選択することによって、多くの疎水性薬剤を、高レベルの生体内有効率を

持つ終口製剤に容易に配合することができるとが判明した。いずれの特定の疎水性薬剤にとつても、消化性油と界面活性剤システムを適切に選択することと、最適の性質を得るために、それらの相対的比率を特定することは尚必要であるけれども、キヤリヤシステムにとつて主に要求されること、つまり、それが油分解生成物の源となり、かつ、それが生体内で展開することがシステムの他の成分によつて抑制されてはならないという要求は依然として変わっていない。したがつて、これまで問題になっていたよりは、本発明では、ずっと少ない労力と費用で、疎水性薬剤を満足するいくように完全に配合することが可能である。

本発明によつて配合することができると疎水性薬剤としては、次のような例を挙げる事ができる。

鎮痛薬ならびに抗炎症薬：アロキシプリン、オーラノキサニル  
norfing、アゾプロ、イソゾ（azapropazone）、ベンリレート、ゾナル  
ニサル（diflunisal）、エトドラス（etodolac）、フェンブフェン（fenbufen）、  
フェンブフェンカルシウム（fenopropfen calcium）、フルビロフェン（flurbiprofen）、イブuprofen）

uprofen)、イソメサシク(indomethacin)、ケトプロフェン(ketoprofen)、メ  
クロフェニ酸(meclofenamic acid)、メフェナム酸(mefenamic acid)、ナフ  
メト(nabumetone)、ナロキセト(naproxen)、オキシエナゾリン(coxphen  
butazone)、フェニルタゾール(phenylbutazone)、ピロキシカム(piroxicam)、ス  
リニダック(sulindac)。

敵虫薬：アルベンゾゾール(albendazole)、ジフエニツムハイトロクエート(benphenitium hydroxynaphthoate)、カレンゾゾール(cambendazole)、ジクロロフエニジクロフェン(dichlorophen)、イパーメクチン(ivermectin)、メベンゾゾール(mebendazo le)、オキサムクィン(oxamiquine)、オクサフェニゾール(oxfendazole)、オキサントランボル(oxantel embonate)、オクサントランボルピラジクアンテ(oxantel embonate)、ピラントールエムボナート(pyrantel embonate)、チアベンゾゾール(thiabend

抗不整脈剤：ミオダロン塩酸塩(amiodarone HCl)、シンピラミド(disopyramid azole)。



抗菌剤：ペナシム（benethamine penicillin）、シノキサシ（cin  
oxacin）、シプロロキシシ（ciprofloxacin HCl）、クラキサシ（cin  
clarithromycin）、クロファジミ（clofazimine）、クロキサシ（cloxacilli  
n）、デメクロサクリン（demeclocycline）、ドキシサイクリン（doxycycline）、  
エリスロマイシン（erythromycin）、エチオナミド（ethionamide）、イミ  
ペンム、ナリジキシ酸（nalidixic acid）、ニトロフアン（nitrofuranto  
in）、リフラシ（rifampicin）、スピラマイシン（spiramycin）、スルファ  
シム（sulphamerazine）、スルファセチム（sulphacetamide）、スルファミ  
シム（sulphabenzamide）、スルファミン（sulphadoxine）、スルファミ

抗凝固剤： シタロール(dicoumarol)、シタリダモール(dipyridamole)、ニ  
 クアロノ(nicoumalone)、フェニシオノ(phenindione)。

pamide)、 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$  ≡ F(qibenclamide)、 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$  ≡ F(gliciazide)、 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$  ≡ F(tolazamide)、 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$  ≡ F(tolbutamide)。

抗てんかん剤：セファゾリン (cefazolin)、カルバマゼピン (carbamazepine)、クロニダゼラム (clonazepam)、エトナゾリン (ethoin)、メトナゾリン (methsuxinide)、メチルフェンobarbitone、オキサカルバゼピン (oxcarbazepine)、パラメタドール (paramethadione)、フェニトイン (phenacemide)、フェニobarbitone、フェニレプタール (phenobarbitone)

gynoin)、フェニキシミド(phensuximide)、プリモドン(primidone)、スルチアム(sultiamine)、ヴァルプロ酸(valproic acid)。

抗真菌剤：アモキシシリン(amphotericin)、フコチン(fluconazole nirate)、クロトリマゾール(clotrimazole)、エコナゾール(econazole nirate)、フルセオフルビン(griseofulvin)、シトシン(cytosine)、

イトラコザール(itracanazole)、ケトコザール(ketoconazole)、ミコナゾール(miconazole)、ナタマイシン(natamycin)、ニスタチン(nystatin)、スルチアゾール(sulconazole nirate)、テルビナフィン(terbinafine HCl)、テルコナゾール(terconazole)、チオコナゾール(tioconazole)、ウンデシレン酸(undecenoic acid)。

抗通風薬：アリノール(allopurinol)、プロベネシド(probenecid)、スルファピリダジン(sulfinpyrazone)。

抗高血圧剤：アムロジピン(amlodipine)、ベジピン(bendipine)、ダロジピン(darodipine)、ジタゼム塩酸塩(diltiazem HCl)、ジフキシル(diazoxide)、フェロジピン(felodipine)、フラベニジル(isradipine)、ミノキシジル(minoxidil)、ニカルジピン塩酸塩(nicardipine HCl)、ニフェジピン(nifedipine)、ニモジピン(nimodipine)、フェノキシベンザミン塩酸塩(phenoxybenzamine HCl)、プラズシン塩酸塩(prazosin HCl)、レセルピン(reserpine)、テラズシン塩酸塩(terazosin HCl)。

抗マリアリ薬：アモジキン(amodiaquine)、クロロキン(chloroquine)、クロロガニル塩酸塩(chlorproguanil HCl)、ハロファンリル塩酸塩(halofantrine HCl)、メフロキン塩酸塩(mefloquine HCl)、プロガニル塩酸塩(proguanil HCl)、ピリメタミン(pyrimethamine)、キニン硫酸塩(quinine sulphate)。

抗偏頭痛薬：ジレドールコタミソメシルート(dihydroergotamine mesylate)、エルゴタミソネート(ergotamine tartrate)、マチセリギドマレエート(methysergide maleate)、ピゾチフェンマレエート(pizotifen maleate)、スマトリプタナート(sumatriptan succinate)。

抗入カリン薬：アトロピン(atropine)、ベンズヘキソール塩酸塩(benzhexol HCl)、ピペリدين(biperiden)、エトプロピルピペリジン塩酸塩(ethopropazine HCl)、ヒオスミン(hyoscyamine)、メペンゾレートプロピオン酸塩(mepenzolate bromide)、オキシエチルピペリジン塩酸塩(oxyphenycyclimine HCl)、トロピカミド(picamide)。

抗腫瘍薬および免疫抑制剤：アミノザルチמיד(Aminoglutethimide)、アムサクリン(amsacrine)、アザチオプリン(azathioprine)、ブスルファン(busulfan)、クロラムブシール(chlorambucil)、シクロスポリン(cyclosporin)、タカリブシン(tacarbazine)、エストラムスチン(estramustine)、エトポシド(etoposide)、ロムスティン(lomustine)、メルファラン(melphalan)、メルカプチン(mercaptopurine)、メトトレキサート(methotrexate)、ミトマイシン(mitomycin)、ミトチン(mitotane)、ミトザンロン(mitozantrone)、プロカルバジン塩酸塩(proc carbazine HCl)、タモキシフェンシترات(tamoxifen citrate)、テストラクトン(Testolactone)。

抗原虫剤：ベンズニザール(benznidazole)、クリオキノール(clioquinol)、デコキネート(decoquinate)、ジヨードロキシキノロン(dihydroxyquinoline)、ジロキサニドフуроエート(dioxanide furoate)、ジニトリン(dinitolide)、フリルリド(furzolidone)、メトロニダゾール(metronidazole)、ニモラゾール(nimorazole)、ニトロフウジン(nitrofurazone)、オルニダゾール(ornidazole)、チニダゾール(tindazole)。

抗甲状腺薬：カルビマゾール(carbimazole)、プロピルチオウラシル(propylthiouracil)。

不安寛解剤、鎮静剤、催眠薬および神経弛緩剤：アルナラゾラム (Al

prazolam)、アミクロン(amylobarbitone)、バルビトン(barbitone)、ベンタゼパム(benzazepam)、ブロムペラム(bromperidol)、ブロッツラム(brotizolam)、ブトバビットン(butobarbitone)、カルプロキソール(carbromal)、クロルジアゼポキシド(chlordiazepoxide)、クロルメチアゾール(chlormethiazole)、クロルプロマジン(chlorpromazine)、クロルブタール(clo



フルアジド(bendroflumazide)、ブメタニド(bumetanide)、クロロチアジド(chlorothiazide)、クロルサリド(chlorthalidone)、エタクリン酸(ethacrynic acid)、スピロ(スピロセミド(frusemide)、メトiazone)、スピロラクチン(spironolactone)、トリアタレン(Triamterene)。

抗 $\epsilon$ -キニン病薬：フロモクリチンメシルート(bromocriptine mesylate)、リヌリド(Lysuride maleate)。

胃腸薬：ヒサコチル(bisacodyl)、シメチジン(cimetidine)、シサリド(cisapride)、ジフェノキシレート塩酸塩(diphenoxylate HCl)、ドムペリドン(dompri-  
done)、プロモチジン(famotidine)、ロペラミド(loperamide)、メサラジン(mesalazine)、ニザチジン(nizatidine)、オメプラゾール(omeprazole)、オネザンセトロン塩酸塩(Ondansetron HCl)、ラニチジン塩酸塩(ranitidine HCl)、スルファラジン(sulphasalazine)。

ヒスタミンH<sub>1</sub>セブタキ拮抗剤：アクリチンアスタチン(acrivastine)、アスチゾール(astemizole)、シノナリジン(cinnarizine)、サイクリジン(cyclizine)、シプロヘプタジン塩酸塩(cyproheptadine HCl)、ジメヒドリン(Dimethylhydri-  
nate)、フルナリジン塩酸塩(flunarizine HCl)、コラタジン(loratadine)、メクロジン塩酸塩(meclozine HCl)、オキサトミド(oxatomide)、テルフェナジン(terfenadine)。

脂質調節剤：ベザフィブラート(bezafibrate)、クロマフィブラート(clofibrate)、フェニチン(fenofibrate)、ジブチルジオキシジェンfibrozil)、フロブコル(probucol)。

硝酸塩および抗狭心剤：アミル(amy)ニترات、グリセリルトリニترات、グリセリルトリニترات、イソソルビドニترات(isosorbide dinitrate)、イソソルビドニترات(isosorbide mononitrate)、ペンタエリスリトールニترات(pentaerythritol tetranitrate)。

栄養剤：ベータカロチン、ビタミンA、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンD、ビタミンK。

オキシド増進剤：コチン(codeine)、チキストロコチン(codest)、トプロプロキシフェン(topropoxyphene)、ジモルフィン(Diamorphine)、ジプロコチン(dihydroc

odeine)、メアタゾノール(mepitazinol)、メサドメ(methadone)、モルファネ(morphine)、ナルブアイン(nalbuphine)、ペンタゾシン(pentazocine)。

性ホルモソ剤：クロミフェンサイトレート(cloimiphen citrate)、ダナゾール(danazol)、エチニオエストラジオール(ethinyloestradiol)、メドロキシプロゲステロンアセテート(medroxyprogesterone acetate)、メストラノール(mestranol)、メチルテストステロン(methyltestostero

ne)、レシエタドロソ(morethisterone)、ノルゲスレル(morgestrel)、エストラジオール(oestradiol)、共役エストロゲン(conjugated oestrogens)、プロゲステロン(progesterone)、スタノゾール(stanozolol)、ヌボロエトロール(s tibolone)、テストステロン(testosterone)、チボロン(tibolone)。

興奮剤：アムフェタミン(amphetamine)、デキサメタミン(dexamphetamine)、デキサフェニラミン(dexfenfluramine)、フェニラミン(fenfluramin e)、マジンール(mazindol)。

疎水性薬剤の混合物は、勿論、治療的に有効であれば、使用することができる。

本発明の医薬組成物の特に有利な態様は、活性成分としてゾログステロンを含むものである。

最終医薬配合物中の薬剤の濃度は、その薬剤から所望の治療効果が提供されるのに要求される程度である必要があるが、一般的には、最終組成物の重量に対して0.1%ないし50%の範囲であらばよい。しかしながら、多くの場合、薬剤の本組成物は、公知の薬剤組成物よりもより高い生体内有効率を有しているので、治療効果を損なうことなく、従来の製剤に比べて、薬剤濃度を減らすことができる。

原理に拘束されることを望まなくて、本発明者らは、油分解機構が疎水性薬剤の溶解性を増進していると考えられていることを説明するために、以下の説明を行うことにする。

最初に、胃腸管中を通過している間に、消化性油(典型的にはトリグリセリド)を含有する薬剤配合物を受ける生化学的変化、特に物理化学的変化について考

察する必要がある。

胃の中では、油は物理的に胃酸によって乳化されて、水中油(o/w)乳

化物を生成する。疎水性薬剤は主に、この乳化物の分散相（つまり、油相）中に溶液かまたは部分懸濁液として存在している。

その水中油乳化物は、胃の中では余り消化されず、その結果疎水性薬剤は、油相の1部として小腸上部に入ることになる。それによって、胃が空になる。

一旦小腸に入ると、乳化された油は、膵臓から分泌される胰リパーゼとコリパ

ーゼの作用によって急激に油分解を受ける。これによって、分解している脂肪小

滴の表面に個別の液体状の結晶性生成物が生成してくる。これらは、モノグリセ

リドと、脂肪酸、つまり、トリグリセリドの油分解の最終生成物から構成されて

いる。次いで、これらの液体状の結晶は更に、肝臓と胆嚢から分泌される胆汁酸

塩によって拉散されて溶解されて、液泡と主に混合腸ミセルを生成する。これら

の超微小体には液状の炭化水素核が含まれていて、その核が疎水性薬剤の溶解に

とって優れた環境を提供している。したがって、内生胆汁酸塩と脂肪消化の生成

物の間で生成される混合ミセルは「シンク」として作用し、そのシンクの中に、

その主要溶剤（つまり、油）が消化されるに従って、疎水性薬剤が分配される。

対照的に、小腸に油分解を受ける食物性脂肪が存在しない場合には、疎水性薬

剤、例えば錠剤は最初に、ミセル構造（この場合には、純粋な胆汁酸塩ミセル）

中に取り込まれる前に、水に溶解されなければならない。結晶疎水性薬剤が水に

溶解することは、溶解した疎水性薬剤が脂肪小滴から混合腸ミセル中に流入する

ことに比べて、極めて緩やかでかつ効果が非常に少ない方法である。効果が少な

いのは、混合腸ミセルは、純粋な胆汁酸塩に比べて、疎水性薬剤を溶解する力が

より一層高いからである。このことは、抗高リポタンパク血症剤であるフェノフ

イブリン

トについての試験によって示されている。つまり、その試験で、この薬剤が、混合腸ミセルには、胆汁酸塩だけの場合に比べて、20倍以上もよく溶解すること

が判明した。

溶解された疎水性薬剤が詰まった混合腸ミセルは、攪拌されない水層を通過して吸収膜の表面に移行する。ミセルは、実際、非常に高い運動的構造をしてきて、水と急激に平衡状態になる。つまり、ミセルは、一定して崩壊し、再形成し続けている。その上、その崩壊は、小腸細胞膜の表面近くのミクロ環境空气中に典型的に見出される酸性pHによって促進される。したがって、水に溶解された疎水性薬剤モノマーは、混合腸ミセルと急速に平衡状態になるが、小腸細胞によって吸収されるところの、実際の種であると考えられる。

本発明に係る医薬組成物は、均質な生成物を制御して製造するには、均一であることが通常要求される。従来のオイルベースの配合物では、親水性溶媒を使用すると、均一性を達成することと種々の成分の間で相分離を行うことの助けになることが時にはある。この目的に有用な医薬的に許容できる溶媒の例としては、例えば、エタノール、トリアセチン、フロピレングリコールなどが挙げられる。使用する場合には、その溶媒の量は、薬剤キヤリヤーステムに対して0.1%ないし20%、好ましくは5%ないし15%である。

本発明の組成物に含有させることができるその他の任意成分としては、例えば、トコフェロール、トコフェロールアセテート、アスコルビル/βミチレート、アスコルビン酸、アチルヒドロキシトルエン、アチルヒドロキシアニソール、フロピレングリレートなどの抗酸化剤、クエン酸、酒石酸、フマル酸、酢酸、グリシン、アルギニン、リジン、リソ酸水素カリウムなどのpH調節剤、脱水素化植物性油、蜜ロウ、コロイダルシリ

コーンジオキシン、コム類、セルロース、珪酸類、ベンツナインなどの増量剤/懸濁剤、チエリー、レモン、アニス果実などの賦香料、アスバルテム、サッカリン、シクラメートなどの矯味料などが挙げられる。

本発明における経口投与用の医薬組成物は、常温において固体、液体または半固体であつてもよいが、好ましくは液体である。本発明に係る特に好ましい組成物は、液体状の経口単位適用量に分けた形式であつて、より好ましいのは硬質カプセルもしくは軟質カプセル、例えば、ゼラチンカプセルに充填された形式である。オイルベース医薬製剤をカプセルに充填する技術は公知であり、ここで説明



する必要がないので省略する。

本発明に係る薬剤キヤリヤーステムおよび医薬製剤は、オイルベアス薬剤キヤリヤーステムに対する従来技術で製造することができる。本発明の好ましいキヤリヤーステムを製造するための典型的な方法では、油成分を秤量して適当なステルスチール容器に入れ、次いで親油性界面活性剤を秤量して、容器に添加する。2種の液体の混合は、ホモゲナイザーミキサーまたはその他の高剪断装置によって行われる。材料が室温で固体状である場合には、十分な熱を加えて、化学分解を惹起させることなく、流動性を確保する。次いで、親水性界面活性剤を、ステルスチール容器の中のその他の2種の成分に添加し、同じ装置を用いて混合する。更に、必要ならば、親水性溶媒を混合しながら最後に添加する。その後、疎水性薬剤を秤量し、上記液体に添加し、均一な溶液か懸濁液のいずれかが生成するまで混合を続ける。得られた配合物は、通常脱気され、硬質カプセルまたは軟質カプセルに充填する。ある場合には、充填された配合物は、加工を助けるために、適当なジャケット付きの容器を用いて、加温して保存することもできる。

生体内での油分解効果が、疎水性薬剤の生体内有効率を増強すること

に実質的に寄与するため、単位適用量の形式、例えば、カプセルには、消化性油を少なくとも25mg、好ましくは少なくとも100mg含有するのが好ましい。GB-B-2228198の実施例2aに、硬質または軟質ステルスチールを経由して経口投与するための下記の成分を含むステルスチール含有製剤が記載されている。つまり、

ステルスチール	50 mg
Miglyol 812	100 mg
lwitor 742	100 mg
Cremophor RH40	100 mg
このサリクロール組成物には、消化性油と、親水性界面活性剤と、その親水性界面活性剤(CremophorRH40)と、この親水性界面活性剤の消化性油(Miglyol 812)に対する油分解抑制効果を減少させるための親油性界面活性剤(lwitor742)	

）とが含まれている。しかしながら、そのInwitor742は、GB-B-2228198の書に

とっては明らかに知られていなかったこれらの性質を付与するために用いられて

はいない。それに、サイクロソリンを含む医薬組成物を特許請求もしていない

前述したように、本発明の目的のために、親油性界面活性剤の適合性を決定す

る生体外試験方法を開発した。その試験方法の詳細を以下に示す。

### 試験

親水性界面活性剤と親油性界面活性剤の適合性を決定するための生体外試験

コリパーゼの存在下での腓リパーゼは、乳化された油の油分解（加水分解もし

くは脱エステル化とも言う）に対して触媒作用を及ぼして、脂

肪酸を生成する。脂肪酸生成の割合、つまり、油分解の割合の測定は、後述する

ように、pH装置で連続滴定によって行うことができる。

pH装置は、例えば、pHメーターと、オートピエレットと、自動滴定ユニ

ットとから構成されている。これらの装置は、製品番号PHM82、ABU80

、TTT80として、デソマーク国コペンハーゲン所在のRadiometer社から入手

することができる。pHメーターは、pH装置での滴定に適した電極に取り付け

られる（例えば、カロメルやガラス電極（同社のコード番号945-462と9

45-463）。加えて、RadiometerTTA80のような、高切断メーター（

Radiometerスターコーンコード847-714またはそれと同等のもの）を取り付

けた滴定ピエレットが必要である。pH装置は、製造会社の指示に従

って設定し、操作した。そして、使用直前に37.5±0.5℃で認定ピエラー標準

によって検定した。

反応は、37.5±0.5℃に維持したガラス恒温容器で行う。この容器は、内径が

約7.5cmで、高さが約7.0cmのものを使用する。実験の間、反応容器は滴定ピエ

ンターユニットの下に置いて、pH電極とスターコーンとの両方の先端が液レベル

より下面に少なくとも1cmのところになるように設定する。また、実験の間中、

反応容器の内容は漏れたり、吹き出したりしないようにする必要がある。

油分解試験を行うためには、次のものが必要である。

塩化カルシウム、

塩化ナトリウム、

水酸化ナトリウムペレット、

トリス-エタレートパツアマー (例えば、イギリス国ボーセット所在の

シヅマ社のトリズマペレット (TRIZMA MALEATE) など)

標準水酸化ナトリウム溶液 (例えば、ボーセット、ゾール所在のBDH

社からの1.0M (N) 「アチラR (AnalR)」など)

パンクレアチン (USP仕様、酵素活性の源として)

ナトリウムタウロコレート (ナトリウム塩、約98%)

L-α-ホスファチルコリン (L-α-レシチン) 型X-E (乾燥卵

黄からの)。

油分解試験は、下記のようにして調製した、模擬腸液、pH6.50の中で行った

最初に、下記の材料1L容のフラスコに入れて秤量し、蒸留水で印のところま

で希釈して、トリス-エタレート50mM、 $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  5mM、 $\text{NaCl}$  15

0mMを含む約pH6.50のバッファ-1Lを調製する。

$\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

0.74 g

$\text{NaCl}$

8.77 g

トリス-エタレート

11.86 g

$\text{NaOH}$

1.59 g

約0.42gのナトリウムタウロコレートを、前述したpH6.50のバッファ-100m

lに添加する。混合物をゆっくり攪拌して、胆汁酸塩を完全に溶解させる。得ら

れた溶液を約50℃に加温する (イギリス国ボーセット所在のStuart Scientific

c社の磁気攪拌/ホットプレート、型番SM3を用いて)。次いで、これに約0.12

gの固体レシチンを連続的に攪拌しながら添加する。加熱と攪拌は、レシチンが

完全に溶解してしまいうまで、通常は30分間行う。

その後、上記模擬腸液100mlをpH装置の反応容器に注入する。必要ならば

、10μlの消泡剤 (例えば、タウコーニツタ社の「アソチオームM」など) を

反応容器に添加してもよい。

pH装置の反応容器中の模擬腸液の温度は、油分解試験の間中、 $37.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の一定に維持する。これは、例えば、適当な温度制御器（例えば、イギリス国イソグランド、オースバリー所在のB. Braun Biomedical社のThermomix M. E. Therreregulator）によって水浴から水を環流させて行うことができる。

pH装置の反応容器中の模擬腸液の温度が所定の温度に達したときに、基材を所定量添加する（詳細については後述する説明を参照のこと）。

pH装置の反応容器を滴定アセンブリの下の位置に移動させる。封止が完全になされているかどうか、また反応溶液が容器から漏れないかをチェックする。スターラーの電源を入れ、攪拌を開始する（注：スターラーのスイッチを入れた時点を0（ゼロ）時点で設定する）。

pHを5分毎に調べながら、攪拌を30分間続ける。pHは、5-15分後に一定のレベルになり、30分間の残り半分の期間に変化しないようにする（例えば、 $\pm 0.02$ 単位以上にはならないように）。もしもpHがこの15分間の間に $\pm 0.02$ 単位以上に変化する場合は、装置かまたは設定方法に誤りがあるので、その問題が修正されるまで実験は行うべきではない。

ただし、pHが前述したように安定すれば、実験を次ぎの手順で進める。

30分目に、pHを正確に6.50になるように滴定する（例えば、オートタイトレーターを用いて $1.0\text{M NaOH}$ ）。使用した滴定液の量を記録し、オートタイトレーターの滴定液量表示目盛を再度ゼロに戻す。

35分目に、ペンタレアチン溶液 $1.0\text{ml}$ をpH装置の反応容器中の模擬腸液に添加する。なお、ペンタレアチン溶液は使用20分前に調製すべきである（詳細については後述する記載を参照のこと）。最終点を6.50

に設定して、直ちに滴定システムを動かし、同時に、タイマーをゼロに設定し、滴定を開始する。

滴定速度を制御するpH装置（例えば、滴定レート、比例ペンタなど）の設定は、pHが目的とする最終点（ $\text{pH} = 6.5$ ）から $\text{pH} 0.05$ 単位以上は絶対に逸脱しない

ように調整すべきである。60分の時点（つまり、ベンケリアチン溶液を添加し、滴定を開始して60分後）で、消費した滴定液の容量を調べる。この時点でのpHは、目的とする最終点( $\text{PH} = 6.5$ )から $\pm 0.02$ の範囲内にあるべきである。

使用した基材の正確な重量と、滴定液の濃度は特に決定的ではない。しかしながら、使用した基材の消化性油成分は、重量として約1.0gであるべきである。その場合に、滴定液として1.0M NaOHを使用することが勧められる。反応容器に添加した各基材成分の正確な重量は記録しておくべきである。滴定液のモル濃度（例えば、1.0M NaOH）は、一次標準として追跡されるべきである。

親水性界面活性剤が消化性油の油分解を抑制しているかどうかを決めるためには、以下に述べる基材を用いて、油分解を前述した手順に従って行う。

#### (a) 消化性油成分だけ、

(b) 消化性油成分と、親水性界面活性剤とを、試験配合物に存在する割合に配合し、これら2つの成分を反応媒体に添加する前に完全に混合する。

基材(b)によって60分後に消費された滴定液のモル濃度が、基材(a)によって消費された濃度の50%未満であれば、親水性界面活性剤は油分解を實質的に抑制していることになる。更に、下記の基材を用いて油分解試験を行う。

(c) 消化性油成分と、親水性界面活性剤と、親油性界面活性剤の候補とを、試験配合物に存在することができると配合する。

消化性油成分の重量は、基材(a)ないし(c)の消化のために同一にすべきである。

基材(c)によって60分後に消費された滴定液のモル濃度が、基材(a)によって消費された濃度の50%を超えていれば、親油性界面活性剤成分は、親水性界面活性剤の存在に由来する消化性油の油分解に対する抑制効果を少なくとも實質的に克服していることになる。

#### ベンケリアチン溶液の調製

油分解試験に使用するためのベンケリアチン抽出物は、乾燥粉末1mgに対して約8トリブチリン単位(TBU)の活性を持っているべきである。(トリブチリン単位ならびにその決定方法は、例えば、バットソンの著書「Food Microstructure

1、第4巻、1985、p29-41に記載されている。)

しかしながら、ペンケレアチン(イギリス国サール所在のシグマ社からのUS P仕様、cat No P-1500)は、乾燥粉末1mgに対して8トリチレン単位(TBU)のリパーゼ活性を持っている典型的なものである。

リパーゼ溶液は、ペンケレアチンの乾燥粉末(例えば、500mg)を蒸留水(例えば、2ml)と混合して(例えば、インキュベーター、ローボロー所在のFisons Scientific Instruments社のWhirlimixerを用いて)、溶液(例えば、250 mg/ml)を調製することができる。これらの溶液には、不溶物が含まれていて、小さいガラスバイアル(例えば、5ml容)中で調製し、使用前20分間 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で保存しておくべきである。この20分間の培養時間が経過すると、その溶液を、例えば、前記と同様に、Whirlimixerで簡単に混合し、その1.0mlを取り出して(例えば、使い捨てポリプロピレン製の先端を付けたギルソンピペットを用いて)、反応溶液に

添加する。

本発明を下記の実施例によって更に説明する。なお、実施例における全ての「部」は、特記なき限り重量単位である。

### 実施例1

親油性界面活性剤の不存在下での親水性界面活性剤の分別コナッツ油(FCO)の油分解に対する効果

同一重量(約1g)のFCOをそれだけで消化させるか、異なるレベルの親水性界面活性剤「クレモフォア(Cremophor RH40)」の存在下で消化した。実験は、上述した生体外試験方法に従って行った。この実験結果は表1に示している。その結果から、(a) Cremophor RH40がFCOの油分解を強力に抑制すること、(b) の抑制はFCO対Cremophor RH40比が減少するに従って増加することが判明した。

表 1

FCO : Cremophor RH40比 (w/w)	4 : 1	80%
FCO 単独に対しての60分後の油分解	2.5 : 1	20%
	2 : 1	9.5%

親油性界面活性剤（クリル(Cr111 1: ソルビタマモノオレート)）の添加によるクレモフォア(Cremophor)によって惹起されたFCO油分解抑制の反転

表 1 に示すように、FCOの油分解は、0.4部のCremophor RH40を1部(w/w)の油に添加した場合に、強く抑制された（つまり、60分後に80%抑制された）。しかしながら、この配合物に親油性界面活性剤であるクリル(Cr111 1)を添加すると、親水性界面活性剤の抑制効果は劇的に減少した。例えば、1.5部のクリル(Cr111 1)を0.4部のCremophor RH40と1.0部のFCOに添加した場合（この場合は全てw/w）、60分後の油分解抑制のレベルが80%から20%以下に減少した。

## 実施例 2

親油性界面活性剤（クリル(Cr111 4: ソルビタマモノオレート)）の存在下でのFCO油分解率に対する異なる親水性界面活性剤/親油性界面活性剤混合物の効果

果  
同一重量（約0.5g）のFCOをそれぞれで消化させるか、またはCr111 4と親水性界面活性剤の存在下で消化させることにより、例えば、Myrj 45、Cr111et 4、Brij 96、Cremophor RH40についての油分解能力を調べた。これらの成分の割合はそれぞれ0.25 : 0.375 : 0.375であった。実験は、上述した生体外試験方法に従って行った。この実験結果は図 1 に図示している。その結果から、Cr111 4は、親水性界面活性剤であるCr111et 4、Brij 96またはCremo

phor RH40のFC0油分解率に対する抑制効果を少なくとも実質的には克服すること  
ができなかった。つまり、これらの配合物では、油車独の場合に比べて、FC0の5  
0%未満しか60分後には消化できなかった。

他の親油性界面活性剤についてもまた、同じ配合物システムにおいて

Cremophor

RH40のFC0油分解率に対する抑制効果を克服する能力があるかどうか評価した。

この実験の結果は図2に図示している。この結果から、中鎖部分グリセリドであ  
るImwitor 988が油分解の非常に強い再活性剤であることが判明した。Imwitor 9  
88を含む配合物がFC0車独の場合より一層強い油分解を示す理由はImwitor 988自  
体が部分消化を受けるからと思われる。この配合物においてオレイン酸は、その  
程度は少ないけれども、Cremophor RH40のFC0油分解速度に対する抑制効果を克  
服する能力がある。しかしながら、試験したその他の親油性界面活性剤(つまり  
、Malsine、Lauroglycol、Labrafil 2125 CS)は、この配合物システムでは、油  
分解を回復する十分な能力を持っていなかった。

### 実施例3

FC0油分解率に対する異なる親水性界面活性剤の抑制効果を克服するためのImwito  
r 988の使用

0.25部のFC0、0.375部の親油性界面活性剤、0.375部(いずれもw/w)の親  
水性界面活性剤を含む配合物システムにおいて、親油性界面活性剤としてImwito  
r 988を使用すると上述した生体外での実験では、油の油分解率に対する親水性  
界面活性剤の抑制効果が完全に排除された。その上、Imwitor 988の存在によっ  
て生じたこの再活性化は、最初は阻止作用を呈した親水性界面活性剤とは実質的  
には独立したものである。このことを図3に図示する。ここでの結果は、同一の  
配合物システムにおいて親油性界面活性剤としてCr1114が使用されているだけ  
なのに、図1で示した結果とは著しい対照を示している。

### 実施例4

胆汁酸塩と親油性界面活性剤との混合ミセルによる種々の疎水性薬剤の



## 水溶性性の増強

上述した如く、疎水性薬剤の水溶性性は、胆汁酸塩とトリグリセリド油消化による油分解生成物によって生成された混合ミセル中に導入することによって増強することができる。その水溶性性の改善は次ぎの一連の実験で示される。

## 方法

腸の雰囲気を模擬するために、下記の成分を使用して水性媒体を調製した。

5 mM  $\text{Ca}^{2+}$   $\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

150 mM NaCl を含有する

100 ml の pH 6.5 の トリス-マレエートバッファ-溶液

この媒体を、上記生体外試験方法において記載したようにして調製した。この模擬腸液に、一連の異なる成分を添加して、種々の疎水性薬剤の水溶性性が強くなるかどうかを評価した。添加した成分は下記の通りである。

実験 (1) 成分添加なし (対照実験)

実験 (1 i) 15 mM 粗ウシ胆嚢胆汁酸

実験 (1 i i) 15 mM 粗ウシ胆嚢胆汁酸 + 中鎖油分解生成物 500 mg (カプリン

酸 137 mg, カプリセリモノカプリレート 98 mg, カプリル酸 151 mg および グリセリ

ルモノカプリレート 114 mg)

実験 (1 v) 15 mM 粗ウシ胆嚢胆汁酸 + 長鎖油分解生成物 500 mg (オレイン酸 3

07 mg および グリセリモノオレレート 193 mg)

前述した実験の特定の成分を模擬腸液に添加し、pH 装置に取り付けたスター

ラーで十分に攪拌した。

次いで、粉末状の薬剤を 100 mg 反応媒体に添加し、pH を 6.5 に調整し、

そして 2.5 時間攪拌した。この時点で試料を容器から取り出して、0.2 ミクロンの

フィルターでろ過した後、模擬腸液の溶液中の薬剤量を HPLC 法で測定した。

この方法で調べた薬剤は次の通りである。カルバマゼピン (Carbamazepine) お

よび プロコール (probul)。

結果

異なる実験で水性相中への薬剤の溶解性を示す結果を得た。調べた薬剤全てにおいて、バツファ一単独の場合よりも、混合胆汁酸塩ミセルの場合がより高い溶解性が得られた。また、胆汁酸塩溶液単独の場合よりも、混合胆汁酸塩ミセルの場合がより高い溶解性が得られた。その結果を、pH6.50のバツファ一システム（実験（1））に対する溶解性として、下記に示す。

溶解性（バツファ一に対する）					実験
Carbamazepine	Griseofulvin	Fenofibrate	Probucol	1*	i
1	1	1			ii
1.1	4.6	38.5	>71.0		iii
2.6	7.4	188.5	>320.0		iv
2.7	6.6	930.0	>77.0		

\* 薬剤のバツファ一溶解性はツセイの検出限界以下である。

バツファ一コロルの相対溶解性は検出限界値に基づいている。

このデータで、胆汁酸塩と油分解生成物との混合ミセルが疎水性薬剤の水性溶解度を実質的に増加することができることが分かる。

#### 実施例 4

バツファ一コロルの水性溶解性の増強

バツファ一コロルの溶解性を次ぎのようにして定めた。

以下5つの水性媒体をpH装置の反応容器中で37℃でそれぞれ調製した。各溶液のpHは1.0モルの水酸化ナトリウム溶液を適量添加して正確に6.5に調整し

た。

pH 6.5のトリス-スルフェートバッファ-溶液 (5 mM塩化カルシ

ウムと150 mM 塩化ナトリウムを含有する)

pH 6.5のトリス-スルフェートバッファ-溶液 + 15 mM ユシ胆汁酸

pH 6.5のトリス-スルフェートバッファ-溶液 + 15 mM ユシ胆汁酸

+ 0.5%親水性界面活性剤 (Cremophor RH40)

pH 6.5のトリス-スルフェートバッファ-溶液 + 15 mM ユシ胆汁酸

+ 中鎖油分解生成物、つまり、53重量%のカリウム酸-モノアリレート (2

: 1モル比) および47重量%のカリウム酸-モノアリレート (2 : 1モル比)

pH 6.5のトリス-スルフェートバッファ-溶液 + 15 mM ユシ胆汁酸

+ 0.5%長鎖油分解生成物、つまり、オレイン酸-モノオレート (2 : 1モル

比)

下記の工程を3回実施した。上記水性媒体それぞれ15 mlを21 mlのガラスバ

イアルに入れた約20 mg (過剰量) のフロゲスチロンに添加した。各バイアルを

激しく撹拌し、次いで37℃の超音波浴中に120分間放置した。60分目と120分目に

、各溶液3 mlを取り出して、下記の標準手法に従って、HPLCでフロゲスチロンの

溶解性を調べた。

各試料は、ホットマニ製PVDフシリンジアルター(13 mm 0.2 μm)でろ過し

た。最初のろ液1.5 mlは捨て、残りのろ液0.8 mlを、アセトニトリル (可動相

) 0.8 mlを琥珀色のガラスバイアル中で混合させた。ついで、バイアルを密封し

て、手で撹拌した後分析した。

上記媒体中へのフロゲスチロンの溶解度は次の通りであった。

媒体 (pH 6.5)	60分後のプログス ( $\mu\text{g/mL}$ )	120分後のプログス ( $\mu\text{g/mL}$ )
パップラー単独	10.10 $\pm$ 0.25	9.47 $\pm$ 1.16
パップラー +15mM 胆汁酸	46.63 $\pm$ 0.47	45.54 $\pm$ 1.08
パップラー +15mM ウシ胆汁 酸+0.5% MCLP	136.23 $\pm$ 11.02	142.02 $\pm$ 6.31
パップラー +15mM ウシ胆汁 酸+0.5% LCLP	152.59 $\pm$ 6.17	-

このデータでは、パップラー単独の場合に比べて、胆汁酸塩へのプログステロンの溶解度は約4倍程度増加したことが分かった。中鎖または長鎖脂肪酸分解生成物のいずれかが0.5%存在した場合には、その溶解度は更に3倍も増加した。

#### 実施例5

下記の組成物からプログステロン含有カプセルを製した。

成分	mg/カプセル	%w/w
分別ココツツ油	190	17.19
Imwitor 988	285	25.79
Cremophor RH40	285	25.79
Maisina 35-1	95	8.60
エタノール	200	18.10
プロゲステロン	50	4.52
合計	1105	100

Cremophor RH40、Maisina 35-1、FC0およびImwitor 988を容器に秤量し、シルバースオン(Silverson)ミキサーで完全に混合した。エタノールをプロゲステロンに添加してスラリーにし、これを油混合物に添加した。次いで、これを超音波とシルバースオン(Silverson)ミキサーで混合した。得られたミックスの重量減はすべてエタノールの減少によるものであったので、この減少分を補うためにエタノールを添加した。このミックスを、ソフトゼラチンカプセルに詰める前に、プッ

セインした。  
 次に、得られたプロゲステロン含有カプセルを、市販プロゲステロン含有カプセル2種、つまり、ソフトカプセル配合物と座薬配合物に対するオーブロンダム3方向交錯薬物動態試験にて比較した。この試験は、12人の健康な閉経女性プロゲステロンに対して、それぞれプロゲステロン200mgの同一服用量を投与して

行った。48時間に亘って血漿フロゲスチンを測定した。その結果、フロゲスチロン組成物を含有するカステル投与約2時間後に、1当たり250 nmol以上の最高血漿レベルに達したことがあった。一方、市販フロゲスチロン含有カステルでも投与後約2時間でその最高血漿レベルに達したが、そのレベルは僅かに3分の1であった。座薬配合物では、約10時間後により緩やかでかつ低いピークを示した。

### 実施例 6

下記は、ハードまたはソフトゼラチンカステルに注入するための配合物のいくつかの例を示したものである。

#### 配合物 A (溶液配合物)

ポリソルベート (Polysorbate 80)

プリオレン (Priolene)

大豆油

トリアセチン (Triacetin)

フェノフィブラート (Fenofibrate)

#### 配合物 B (溶液配合物)

Cremophor RH40

分別ココツツ油

l-leucine

Imwitor 988

エタノール

フロゲスチロン

#### 配合物 C (懸濁液配合物)

Cremophor RH40

分別ココツツ油

Crill 1

グリセオシルビン

#### 配合物 D (懸濁液配合物)

100 mg

360 mg

315 mg

225 mg

50 mg

100 mg

110 mg

200 mg

240 mg

300 mg

ポリソルベート 80

大豆油

アリオレン

プロコール

配合物 E (懸濁液配合物)

Labrasol

分別ココツ油

フェニトイン

280 mg  
340 mg  
280 mg  
100 mg  
320 mg  
120 mg  
50 mg

## 実施例 7

下記は、ハードまたはソフトゼラチンカプセルに注入するための配合物の更にいくつかのアロゲスチロン含有カプセルの例を示したものである。

## 配合物 1

成分	濃度 (%w/w)
アロゲスチロン	4
分別ココツ油	16
Cremophor RH40	28
lauroglycol	37
エタノール	15

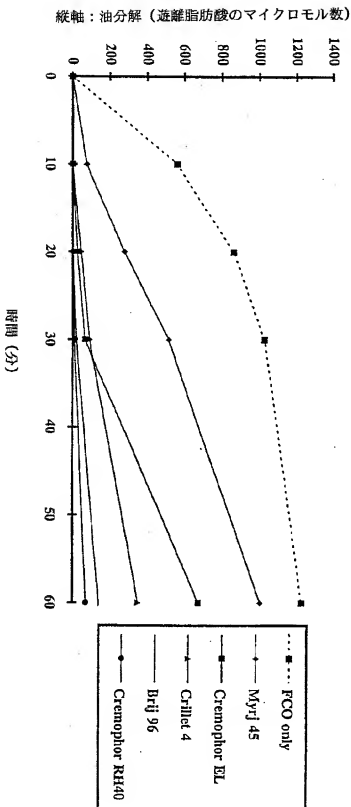
配合物 2

成分	濃度 (％w/w)
アロキサフロシ	4
大豆油	16
Tween 80	20
Imvitor 988	46
エタノール	15



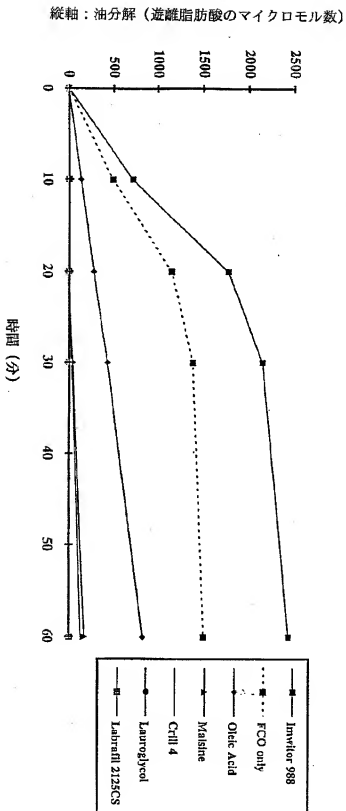
# 第1図

異なる親水性界面活性剤の存在下でのFCO油分解率に対するCRILL 4の効果  
(FCO部、CRILL 4 1.5部、親水性界面活性剤1.5部)



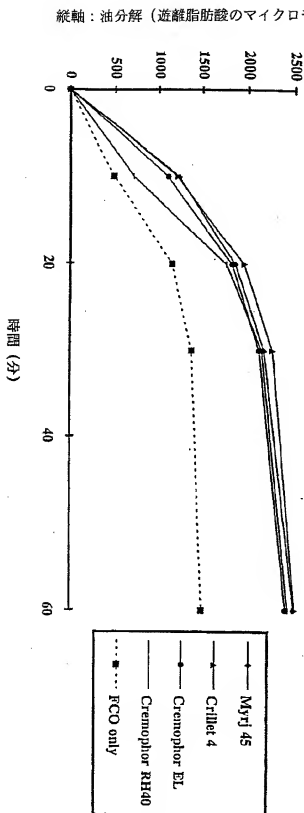
# 第 2 図

CEENOPHOR RH40 の存在下での FCO 油分解率に対する異なる親油性界面活性剤の効果  
(FCO 部、親油性界面活性剤 1.5 部、CEENOPHOR RH40 1.5 部)



# 第3図

FOO油分解率に対する異なる親水性界面活性剤の抑制効果を克服するために  
親油性界面活性剤IMMITOR 988 の使用 (FOO部、IMMITOR 988 1.5部、  
親水性界面活性剤1.5部)



## 【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1996年4月3日

## 【補正内容】

12. (a) 疎水性薬剤と、

(b) 前記請求項のいずれかの薬剤キヤリヤーステムと

からなる医薬組成物。

13. 前記疎水性薬剤がシクロオキシゲナーゼを阻害する請求の範囲12の医薬組成物。

14. 前記組成物が、0.1重量%ないし50重量%の前記薬剤と、それに対応する

0重量%ないし99.9重量%の前記キヤリヤーステムとからなる請求の範囲12

または13の医薬組成物。

15. 前記疎水性薬剤がプロステグランド合成阻害剤である請求の範囲12ないし14のい

れか一項の医薬組成物。

16. 前記組成物が液状経口投与量単位である請求の範囲12ないし15

のいずれか一項の医薬組成物。

17. 請求の範囲16に記載の医薬組成物が充填されている硬質もしくは軟質カ

プセル。

18. 消化性油の生体内での油分解を實質的に抑制する親水性界面活性剤を含有

する消化性油に拡散もしくは溶解させた疎水性薬剤と、前記疎水性薬剤の生体内

有効率を改善するために使用するための、前記親水性界面活性剤の抑制効果を少

なくとも實質的に減少させることができる親油性界面活性剤とからなる医薬組成

物。

19. 消化性油の生体内での油分解を實質的に抑制する親水性界面活性剤を含有

する消化性油に拡散もしくは溶解させた疎水性薬剤と、前記疎水性薬剤の生体内

有効率を改善するために使用するための、前記親水性界面活性剤の抑制効果を少

なくとも實質的に減少させることができる親油性界面活性剤とからなる医薬組成

物を、前記疎水性薬剤の生体内有効率を改善するための医薬品の製造に使用する

方法。

20. 消化性油と親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤーステムにおいて

、前記消化性油の生体内での油分解に対する親水性界面活性剤の抑制効果を実質的に減少させるために使用する親油性界面活性剤。

21. 消化性油と親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤシステムにおける前記消化性油の生体内での油分解に対する前記親水性界面活性剤の抑制効果を実質的に減少させるために、前記消化性油と前記親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤシステムの製造のために親油性界面活性剤を使用する方法。

22. 請求の範囲18ないし21のいずれか一項に記載の医薬組成物もしくは使用方法であって、前記親油性界面活性剤が請求の範囲3または4に記載したものである医薬組成物もしくは使用方法。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Category		Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Reference to claim No.	
Inventor: and Applicant No		PCT/68 95/00561							
1-3,7, 12,13, 15,16	1-3,5,6, 8,9, 11-13, 15,16	X				FR-A-2 372 635 (R.P. SCHERER LTD) 30 June 1978	see page 3, line 8 - page 4, line 15 see page 5, line 25 - line 27 see page 5, line 34 - line 36 see page 6, line 7 - line 9 see page 6, line 27 - line 31 see page 9, example 12		1-3,7, 12,13, 15,16
1-6,11, 16	1-6, 11-13, 15-17	X				WO-A-92 06680 (CORTECS LTD) 30 April 1992	see abstract February 1983 8 JP-A-59 148 718 (FUJISAWA PHARM KK), 10 Class B04, AN 84-246919 Derwent Publications Ltd., London, GB; Section Ch, Week 8440 DATABASE MPI		1-6, 11-13, 15-17
1-4,12, 13,15,16	1-3, 7-10,12, 13,15,16	X				WO-A-91 14429 (CHIESI FARMACEUTICI SPA) 3 October 1991	see page 21 - page 23; example 1 see page 4 - page 6; examples 1,4 US-A-3 932 634 (KARDYS J.A.) 13 January 1976		1-4,12, 13,15,16
17,18		X				CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 10, 9 March 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 76504 BOBBE D. ET AL 'Effects of some excipients and adjuvants on the dissolution rate of amphotericin present in soft capsules' see abstract 8 BOBBE D. ET AL 'EXPO.- CONGR. INT. TECHNOL. PHARM.' 1977, MASSOC. PHARM. GALENIQUE IND., CHATELAIN MALABRY, FR.	see column 5; example 4 see column 6 - column 7; example 8 see column 8; example 10		17,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. and Application No. PCT/GB 95/00561

Category \* Citations of documents, with indications, where appropriate, of the relevant passages  
 C/Continuation DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  
 Referred to claim No.

X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 16, 20 April 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 125904; KIMURA K. ET AL. 'menalethrene soft capsules' see abstract & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11 no. 136 (C-419), 30 April 1987 & JP.A.61 275214 (KIMURA K. ET AL.) 5 December 1986, see abstract	
X	FR-A-2 643 263 (GLAXO CANADA INC) 24 August 1990 see page 2, line 21 - line 34 see page 3, line 27 - page 4, line 34 see page 6, line 5 - line 15 see page 8; example 2	
Y		



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

and Application No. PCT/GB 95/00561

Publication date	Parent family member(s)	Publication date	Parent document cited in search report
------------------	-------------------------	------------------	--

W-9102520	07-03-91	AT-1	113471	15-11-94
		JP-B	6011703	16-02-94
		JP-A	2255623	16-10-90
		IT-B	1240765	17-12-93
		FR-A <sup>B</sup>	2543252	24-08-90
		DE-A	4005190	22-05-90
		CH-A	680650	15-10-92
		BE-A	1005236	08-06-93
G-91-2228198	22-08-90			

WA-9-102520	07-03-91	AT-T	633471	15-11-94
		AU-B-	633959	11-02-93
		AU-A-	6161990	03-04-91
		DE-D-	69013923	08-12-94
		DE-T-	69013923	16-03-95
		EP-A-	0487575	03-06-92
		ST-T-	2062543	16-12-94
		JP-T-	4507418	24-12-92

FR-A-2372635	30-06-78	AU-A-3111677	DE-A-2753526	JP-A-53072814	28-06-78
EP-A-0107085	02-05-84	DE-A-3237814	US-A-4369223	12-04-84	

[illegible]

WM-09-206680	30-04-92	AU-B- 656294 20-02-95 AU-A- 8731591 20-05-92 BG-A- 97644 25-04-94 CZ-A- 9300641 19-01-94 EP-A- 055178 04-08-93 HU-A- 64215 28-12-93 JP-T- 6502143 10-03-94 US-A- 5391377 21-02-95
--------------	----------	--

NO-9-9114429	03-10-91	IT-B- 1241079 29-10-93 AT-T- 110269 15-09-94 AU-B- 649437 26-05-94 AU-A- 7541491 21-10-91
--------------	----------	--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Name, and Address of Applicant		Publication date		Publication date		Publication date	
PCT/GB 95/00561		PCT/GB 95/00561		PCT/GB 95/00561		PCT/GB 95/00561	

WO-A-9114429	DE-D-69103624	22-12-94	EP-A-69103624	07-01-93	ES-T-2059130	01-11-94
US-A-3932634	13-01-76	NONE	US-A-6293303	01-10-92	30-08-90	30-09-92
FR-A-2643263	24-08-90	AI-B-6293303	680567	30-08-90	06-09-90	19-09-90
		AI-A-680567	4005650	06-09-90	19-09-90	31-07-94
		68-A,B-2229094	93490	17-12-93	02-09-91	14-07-94
		IT-B-1240768	3200728	02-09-91	08-10-91	17-09-90
		JP-A-3200728	9406271	17-09-90	24-08-90	02-07-91
		KR-B-9406271	87681	9000428	9000625	5028432
		LU-A-87681	9000428	9000625	5028432	
		NL-A-9000428	9000625	5028432		
		SE-A-5028432				
		US-A-5028432				

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, C, H, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, M, W, MX, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, UG, US, UZ, VN  
(72)発明者 エンゾ・ジョサ・カネス  
イギリス国、バーミンガム・ジョ  
13 イブニング・ニューズ、ス  
フリー・プレス 20